

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228398

(43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/165

A61K 9/12

A61K 31/135

(21)Application number : 10-035986

(71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

(22)Date of filing : 18.02.1998

(72)Inventor : SHIROMIZU TOSHIHIRO

OTA SHIGEO

MUTA KAZUNORI

(54) AEROSOL PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an aerosol preparation stable for a long period manifesting humectant effects and sufficient immediate analgesic effectivity and capable of simply spraying on a wide range of parts.

SOLUTION: This aerosol preparation comprising the stock solution composed of active ingredient, humectant and base and mixing with propellant in which the stock solution includes 0.1 to 3 wt.% of lidocaine, 0.1 to 2 wt.% of diphenhydramine and 1 to 10 wt.% of crotamiton and 0.1 to 10 wt.% of glycerin as the humectant, and the viscosity of the stock solution is 1 to 10 cSt.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 28.10.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Best Available Copy

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-228398

(43)公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/165

9/12

ADA

9/12

ADAL

31/135

31/135

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 9 頁)

(21)出願番号

特願平10-35986

(22)出願日

平成10年(1998) 2月18日

(71)出願人

000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72)発明者

白水 敏博

佐賀県鳥栖市田代大官町408 久光製薬株式会社内

(72)発明者

太田 重雄

東京都品川区西五反田 6-25-8 久光製薬株式会社内

(72)発明者

牟田 一則

佐賀県鳥栖市田代大官町408 久光製薬株式会社内

(74)代理人

弁理士 長谷川 芳樹 (外 3 名)

(54)【発明の名称】 エアゾール製剤

(57)【要約】

【課題】 長期間にわたって安定でありかつ保湿効果と共に充分な即効性鎮痒効果を奏し、しかも簡便に広範囲な部位に塗布することが可能なエアゾール製剤を提供すること。

【解決手段】 有効成分、保湿剤及び基剤からなる原液と噴射剤とを混合してなるエアゾール製剤であって、前記原液が、前記有効成分としてリドカイン0.1~3重量%、ジフェンヒドラミン0.1~2重量%及びクロタミトン1~10重量%、前記保湿剤としてグリセリン0.1~10重量%を含有しており、かつ該原液が1 cSt~10cStの粘度を有していることを特徴とするエアゾール製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分、保湿剤及び基剤からなる原液と噴射剤とを混合してなるエアゾール製剤であって、前記原液が、前記有効成分としてリドカイン0.1～3重量%、ジフェンヒドラミン0.1～2重量%及びクロタミトン1～10重量%、前記保湿剤としてグリセリン0.1～10重量%を含有しており、かつ該原液が1 cSt～10 cStの粘度を有していることを特徴とするエアゾール製剤。

【請求項2】 前記原液が、前記基剤として低級アルコール30～65重量%及び水10～68.7重量%を含有していることを特徴とする請求項1に記載のエアゾール製剤。

【請求項3】 前記噴射剤がジメチルエーテルであり、前記原液と前記噴射剤との混合比が、液体状態における容量基準で1:99～40:60であることを特徴とする請求項1又は2に記載のエアゾール製剤。

【請求項4】 前記エアゾール製剤が、25℃において2～7kg/cm²・Gの容器内圧力となるようにエアゾール容器中に充填されていることを特徴とする、請求項1～3のうちのいずれか一項に記載のエアゾール製剤。

【請求項5】 前記エアゾール容器のバルブが、直径0.5～1mmの噴射孔を有するボタンと、直径0.2～0.5mmでかつ前記噴射孔に連通している通路を有するステムと、孔径1～3mmでかつ前記通路に連通可能な内室を有するハウジングと、内径2～5mmで、一端が前記内室に接続されかつ他端が前記エアゾール容器内に配置されるディップチューブとを備えていることを特徴とする、請求項4に記載のエアゾール製剤。

【請求項6】 前記エアゾール容器からの前記エアゾール製剤の噴射量が、0.3g/秒～0.7g/秒であることを特徴とする、請求項4又は5に記載のエアゾール製剤。

【請求項7】 皮膚疾患治療用であることを特徴とする、請求項1～6のうちのいずれか一項に記載のエアゾール製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はエアゾール製剤に関し、より詳しくは、特に乾燥及び痒みを伴う皮膚疾患の治療のために有用なエアゾール製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】乾燥性皮膚疾患、特に老人性乾皮症は50歳代において約半数の者に認められ、以後加齢とともに急激に増加する疾患である。その原因としては、皮膚の最外層にある角層の水分低下による乾燥状態が挙げられ、遺伝的要因に加えて、加齢に伴う角層の水分保持機能の低下に起因すると考えられている。また、乾燥性皮膚疾患は、特に冬季において著しい皮膚の乾燥による激しい痒みを伴い、患部を爪で掻破するため湿疹反応をきたし、皮膚症状及び痒みをさらに悪化させるという問題も伴う。

【0003】このような老人性乾皮症を含む乾燥性皮膚

疾患の改善策としては、皮膚の乾燥を改善すると共に、掻破を防ぐために痒みを早急に抑えることが必要である。

【0004】そのような観点から、特開平4-360821号公報、特開平5-178753号公報、特開平6-100451号公報、特開平7-138125号公報、特開平7-291856号公報には、グリセリン、尿素、スクワランなどの保湿剤と共に、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、局所麻酔剤、ヒノキチオールなどの薬効成分を配合したクリーム、軟膏、ローション、乳剤といった外用製剤が開示されており、例えば特開平7-291856号公報には尿素、ジフェンヒドラミン、リドカイン、吸収促進剤（エタノール等）、保湿剤（グリセリン等）、増粘剤、乳化剤及び精製水からなる皮膚疾患治療用乳剤が開示されている。

【0005】しかしながら、これら従来の乾燥性皮膚疾患治療用の製剤は、いずれもクリーム、軟膏、ローション、乳剤といった外用製剤のみであり、長期使用により乾燥性の皮膚に潤いを与える点においては適しているものの、瞬時に痒みを取り除くという点においては未だ充分なものではなかった。そのため、上記従来の外用製剤にあつては、掻痒を伴う皮膚疾患に対しては“皮膚を掻きたい”という激しい衝動を抑制するには充分ではなく、結果的に皮膚の掻破に起因する皮膚症状の悪化を十分に防止することはできなかった。また、老人性乾皮症は、下腿伸側、側腹部から腰部、大腿、背部など比較的広範囲な部分が好発部位である。そのため、上記従来のクリーム、軟膏、ローション、乳剤といった外用製剤では広範囲な部位への塗布が面倒であり、特に一人で腰部、背部へ製剤を適切に塗布することは困難であった。

【0006】そこで、老人性乾皮症のような乾燥性皮膚疾患に対し、瞬時に痒みを抑えることができると共に皮膚に潤いを持たせ、しかも簡便に広範囲な部位へ塗布することが可能な製剤が望まれていた。

【0007】一方、医薬用エアゾール製剤に関しては、特公平7-2944号公報、特開平8-119831号公報、特開平9-25244号公報、特開平9-221415号公報等に記載されている。しかしながら、上記従来の医薬用エアゾール製剤はいずれも、捻挫、筋肉疲労などによる筋肉の痛み、こり、また水虫、虫さされによるスポット的な痒みを抑制するためのものであつて、乾燥性皮膚疾患のような広範囲な部位に乾燥及び掻痒を伴った疾患に有用なエアゾール製剤は存在しなかった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、皮膚疾患、特に乾燥性皮膚疾患の激しい痒み及び皮膚の乾燥が著しい症状を改善するために、瞬時に患部を冷却して痒みを抑制すると共に皮膚に潤いを与え、しかも簡便に広範囲な部位に塗布することが可能なエアゾール製剤を提供することを目的とするものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を行なった結果、上記従来の乾燥性皮膚疾患治療用外用製剤を噴射剤と混合しても安定性が悪く、十分な即効性鎮痒効果を奏するエアゾール製剤を得ることはできないという状況下において、特定量のクロタミトンと特定量のリドカイン及びジフェンヒドラミンとを組み合わせて用い、これらの有効成分を保湿剤としてのグリセリン及び後述する基剤と共に特定粘度の原液として噴射剤と混合することによって、長期間にわたって安定でありかつ保湿効果と共に十分な即効性鎮痒効果を奏し、しかも簡便に広範囲な部位に塗布することが可能なエアゾール製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】すなわち、本発明のエアゾール製剤は、有効成分、保湿剤及び基剤からなる原液と噴射剤とを混合してなるエアゾール製剤であって、前記原液が、前記有効成分としてリドカイン0.1~3重量%、ジフェンヒドラミン0.1~2重量%及びクロタミトン1~10重量%、前記保湿剤としてグリセリン0.1~10重量%を含有してお

り、かつ該原液が1 cSt~10 cStの粘度を有していることを特徴とするものである。

【0011】このような本発明のエアゾール製剤によれば、局所麻酔作用を有するリドカイン、抗ヒスタミン作用を有するジフェンヒドラミン及び鎮痒作用を有するクロタミトンというそれぞれ作用機構が相違する有効成分の相乗的な作用と、エアゾール製剤の気化熱による冷却効果とによって皮膚疾患の激しい痒みが瞬時に抑制される。そして、本発明のエアゾール製剤は、塗布された際に均一に皮膚に密着した液膜を形成するため、適用部位が広範囲であっても保湿効果と共に十分な即効性鎮痒効果が均一にかつ確実に付与される。しかも、本発明のエアゾール製剤においては、上記有効成分の分解が十分に防止されるため、上記効果が経時的に低減することなく、皮膚疾患、特に乾燥性皮膚疾患に対して長期間にわたって安定して使用可能である。

【0012】

【発明の実施の形態】以下、本発明のエアゾール製剤についてより詳細に説明する。

【0013】本発明のエアゾール製剤の原液は、後述する基剤及び保湿剤の他、有効成分としてリドカイン、ジフェンヒドラミン及びクロタミトン含有する。リドカインは局所麻酔作用を有する薬剤であって、その薬学的に許容できる塩（例えば、塩酸リドカイン等）も使用することができる。かかるリドカインは、原液中に0.1~3重量%、好ましくは0.5~2重量%、配合される。リドカインの含量が上記下限未満では十分な局所麻酔効果が奏されず、他方、上記上限を超えるとエアゾール製剤の長期保管中に析出が生じる傾向にある。

【0014】また、ジフェンヒドラミンは抗ヒスタミン

作用を有する薬剤であって、その薬学的に許容できる塩（例えば、塩酸ジフェンヒドラミン等）も使用することができる。かかるジフェンヒドラミンは、原液中に0.1~2重量%、好ましくは0.3~1重量%、配合される。ジフェンヒドラミンの含量が上記下限未満では十分な抗ヒスタミン効果が奏されず、他方、上記上限を超えるとエアゾール製剤の長期保管中に析出が生じる傾向にある。

【0015】さらに、クロタミトンは鎮痒作用を有する薬剤であり、原液中に1~10重量%、好ましくは3~7重量%、配合される。クロタミトンの含量が上記下限未満では十分な鎮痒効果が奏されず、他方、上記上限を超えると薬剤投与部のベタツキの原因となる。

【0016】本発明のエアゾール製剤においては、上述の局所麻酔作用を有するリドカイン、抗ヒスタミン作用を有するジフェンヒドラミン及び鎮痒作用を有するクロタミトンというそれぞれ作用機構が相違する有効成分の相乗的な作用によって、乾燥性皮膚疾患の持続的な痒みが十分に抑制される。

【0017】また、本発明のエアゾール製剤の原液は、上記有効成分に加えて、保湿剤としてグリセリンを含む。かかるグリセリンは、原液中に0.1~10重量%、好ましくは1~5重量%、配合される。グリセリンの含量が上記下限未満では皮膚に潤いを与えて皮膚の乾燥感を十分に改善することができず、他方、上記上限を超えると薬剤投与部のベタツキの原因となる。

【0018】さらに、本発明のエアゾール製剤の原液は、上記有効成分及び保湿剤に加えて基剤を含有し、基剤の含量は好ましくは75~98.7重量%である。本発明にかかる基剤としては、上記有効成分及び保湿剤を、さらに後述する吸収促進剤、着色料等を含有する場合はそれらをも溶解することができる溶剤、好ましくは低級アルコールが用いられる。このような低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、変性エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどが挙げられ、中でも香り及び安全性の面からエタノールが特に好ましい。

【0019】また、本発明にかかる基剤には、上記有効成分、保湿剤等を溶解した低級アルコールとの相溶性に優れた水（好ましくは精製水）がさらに含有されることが好ましい。従って、このように基剤として低級アルコールと水とを併用する場合、原液中に低級アルコールを30~65重量%、水を10~68.7重量%それぞれ含有することが好ましい。低級アルコールの含量が上記下限未満では有効成分が析出し易くなる傾向にあり、他方、上記上限を超えると皮膚に潤いを与える薬剤の効果が充分でなくなる傾向にある。また、水の含量が上記下限未満では薬剤塗布部の保湿感の持続性が短くなる傾向にあり、他方、上記上限を超えると薬剤塗布時の液だれの原因となる傾向にある。

【0020】本発明のエアゾール製剤の原液は、上記有

効成分、保湿剤及び基剤の他に、着香料、吸収促進剤、清涼剤、防腐剤、抗酸化剤、粉体等を含んでもよい。特に、清涼剤は、エアゾールによる薬剤塗布時における冷却感を助長するため、痒みを瞬時に抑制して“患部を掻きたい”という衝動を素早く抑えるのにより効果的な傾向がある。このような清涼剤としては、1-メントールや3-メトキシプロパン-1,2-ジオールが好ましい。さらに、1-メントールは、清涼剤としてばかりではなく、着香料、吸収促進剤としても作用するので好ましい。また、防腐剤としてはパラベン、イソプロピルメチルフェ

ノール等、抗酸化剤としてはブチルヒドロキシトルエン等、粉体としてはシリカ、タルク、ステアリン酸アルミニウム、酸化チタン等が挙げられる。
【0021】本発明のエアゾール製剤においては上記組成を有する原液の粘度が重要であり、1 cSt~10 cSt、好ましくは2 cSt~5 cStに設定される。本発明のエアゾール製剤は、原液が上記範囲内の粘度を有しているため、塗布された際に均一に皮膚に密着した液膜を形成し、それ故に適用部位が広範囲であっても保湿効果と共に十分な即効性鎮痒効果が均一にかつ確実に付与される。すなわち、原液の粘度が1 cSt未満であると塗布時に液だれが生じ易くなり、また10 cStを超えると皮膚上に塗布した組成物中に気泡が生じるため、いずれの場合も上記効果が均一に付与されないこととなる。なお、ここでいう粘度とは動粘度をいい、具体的にはウベローデ粘度計（有限会社 旭製作所製）で測定した値である。

【0022】また、本発明のエアゾール製剤は、上記原液と噴射剤とを混合してなるものである。本発明にかかる噴射剤としては、ジメチルエーテル；LPG（プロパン、i-ブタン及びn-ブタンを主成分とする液化石油ガス）；モノクロロジフルオロエタン、テトラフルオロエタンなどのフロンガスといった液化ガスが挙げられ、これらのうち1種または2種以上を混合して用いてもよい。また、本発明にかかる噴射剤としては、原液に対する溶解性が高い点でジメチルエーテルが特に好ましく、ジメチルエーテルを用いることによって乾燥性皮膚疾患に対して程良い冷却感を与えることもできる。

【0023】本発明のエアゾール製剤が含有する原液と噴射剤の混合比は、液体状態における容量基準で1:99~40:60であることが好ましく、10:90~30:70であることがより好ましい。原液の比率が上記下限未満ではエアゾール製剤の噴射量（投与量）が過少となって前述の保湿及び鎮痒効果が十分に奏されない傾向にあり、他方、原液の比率が上記上限を超えるエアゾール製剤の噴射量（投与量）が過多となって投与部分に液だれが生じ易くなる傾向にある。

【0024】次に、本発明のエアゾール製剤に好適なエアゾール容器並びに充填する際の好適な容器内圧力について図面を参照しつつより詳細に説明する。以下に説明する実施形態は、本発明のエアゾール製剤を上記原液の

性状及び適用する疾患に対して最適な状態で塗布可能とした態様に関するものである。

【0025】エアゾール製剤は、原液の性状並びに原液と噴射剤との混合比に加えて、容器内圧力、エアゾール容器のバルブにおける噴射孔径、ステム通路の径、ハウジングの孔径及びディップチューブの径に起因して、噴射量、噴霧状態、噴射速度が大きく異なり、使用する目的、部位によっては使用感及び効果に影響を与える。

【0026】乾燥性皮膚疾患の患部は乾燥しているだけでなく、掻破により炎症を起こしている場合もあり、かなりデリケートである。また疾患部位も腰部、腹部等広い場合が多く、そういう部分に薬剤を塗布する場合は、上記の諸設定を原液の性状等に合わせて厳密に行うことが特に重要であることを本発明者らは見出した。

【0027】図1は本発明に好適なエアゾール容器の一実施形態の断面模式図である。同図に示すエアゾール容器1は、耐圧容器2及びバルブ3を備えており、内部にエアゾール組成物（原液及び噴射剤）4が充填されている。そして、バルブ3は以下の構成要素を備える。

【0028】a) ボタン31：使用者がボタン31を押すと、連動して噴射孔32が容器内部と連通した状態（開状態）となって内容物を噴出する。

【0029】b) マウンティングカップ33：耐圧容器2に取り付けられ、バルブ3を保持する。

【0030】c) ステム34：ボタン31を支えており、その内部の通路を介して噴射孔32と容器内部との連通を可能とする。

【0031】d) ガasket35：ステム34の周囲に装着され、噴出孔32が容器内部と連通していない状態（閉状態）のときに内容物が漏れることを防ぐ。

【0032】e) スプリング36：ボタン31が押されていない時はステム34を定位置に保って噴出孔32を閉状態に維持し、ボタン31が押されている間は収縮して噴射孔32を開状態とする。

【0033】f) ハウジング37：ガasket35のすぐ下に位置し、その内部の内室を介してディップチューブ38とステム34内部の通路とボタン31の噴射孔32との連通を可能とする。

【0034】g) ディップチューブ38：ハウジング37から耐圧容器2内部に延びており、内容物を噴出孔32に導く。

【0035】これらの部分のうち、噴射孔32の直径及び容器内圧力は噴霧状態を調整するのに重要である。また、ハウジング37の内室の孔径及びステム34の通路の直径は内容物の移行速度と噴霧状態に影響し、内容物の粘度及びディップチューブ28の内径は内容物の移行速度に影響する。

【0036】エアゾールの容器内圧力は原液と噴射剤との混合比に応じて変化するが、本発明のエアゾール製剤を充填する際の容器内圧力は25℃において2~7kg/cm²・G

であることが好ましく、 $3\sim 6\text{kg}/\text{cm}^2\cdot\text{G}$ であることがより好ましい。容器内圧力をこの範囲に設定することにより、乾燥性皮膚疾患の患部に対して程良い冷却感及び使用感を与え、最適に薬剤を塗布することが可能となる傾向にある。すなわち、容器内圧力が $2\text{kg}/\text{cm}^2\cdot\text{G}$ 未満であれば冷却感が弱くなる傾向にあり、他方、 $7\text{kg}/\text{cm}^2\cdot\text{G}$ を超えると過冷却による“ヒリヒリ”感が強くなる傾向にある。なお、ここでいう容器内圧力は圧力計で測定した値であり、具体的にはブルドン管圧力計（AT型1.5級第一計器製）により測定した値である。

【0037】また、本発明にかかるエアゾール容器においては、ボタン31の噴射孔32の直径を $0.5\sim 1\text{mm}$ 、ステム34内の通路の直径を $0.2\sim 0.5\text{mm}$ 、ハウジング37内の内室の孔径を $1\sim 3\text{mm}$ 、ディップチューブ38の内径を $2\sim 5\text{mm}$ にそれぞれすることが好ましい。これらの好適条件のうち1つでも上記範囲外となれば、乾燥性皮膚疾患に対して最適な使用感及び有効な効果が得られない傾向にある。その詳細を以下に説明する。

【0038】バルブ3の噴射孔32の径は噴霧状態を設定するための重要な因子であり、ひいては薬剤塗布時の冷却感及び使用感に密接な関係がある。本発明のエアゾール製剤に含まれる原液の場合、噴射孔32の径が 0.5mm 未満では塗布時の噴霧状態が非常に細かい霧状になり、患部に対する塗布時の冷却感が弱くなる傾向にある。一方、噴射孔32の径が 1mm を超えると噴霧状態はペースト状となり、冷却感が強く“ヒリヒリ”感を感じて使用感が悪くなる傾向にある。したがって、噴射孔32の径は $0.5\sim 1\text{mm}$ が好ましく、より好ましくは $0.6\sim 0.9\text{mm}$ であり、乾燥性皮膚疾患に対して最適な冷却感及び使用感を与えることが可能となる。

【0039】また、バルブ3のステム34の通路の径、ハウジング37の内室の孔径、及びディップチューブ38の径は噴射量及び噴霧状態に影響する因子である。本発明のエアゾール製剤に含まれる原液の場合、ステム34の通路の径は $0.2\sim 0.5\text{mm}$ が好ましく、より好ましくは $0.3\sim 0.4\text{mm}$ である。ステム34の通路の径が 0.2mm 未満の場合は患部に充分量の塗布ができず、また 0.5mm を超える場合は患部に対する塗布量が過ぎて液だれをおこし、使用感の悪化を招く傾向にある。

【0040】さらに、ハウジング37の内室の孔径は $1\sim 3\text{mm}$ が好ましく、より好ましくは 2mm である。また、ディップチューブ38の径は $2\sim 5\text{mm}$ が好ましく、より好ましくは $3\sim 4\text{mm}$ である。ハウジング37の内室の孔径及びディップチューブ38の径を上記範囲にすることにより最適の塗布状態を得ることが可能となる。

【0041】本発明のエアゾール製剤にあっては、上記諸条件を上記好適範囲とすることによって、その噴射量を好ましくは $0.3\text{g}/\text{秒}\sim 0.7\text{g}/\text{秒}$ の範囲内の一定値にコントロールすることが可能となる。かかる噴射量は、エアゾール製剤の場合に一回の塗布時間は一般的に $1\sim 5$

秒程度であることを考慮すると、本発明のエアゾール製剤の効果を最も無駄なく発揮できる量である。すなわち、比較的広範囲の疾患の患部にも充分に塗布可能な量であり、しかも塗布後の薬剤の液だれもなく、使用感良く塗布するのに最適な量である。

【0042】本実施形態において重要な点は、上記に示したごとく本発明にかかる原液に対し、エアゾールの噴射剤及び容器内圧力、バルブの噴射孔径、ステム通路の径、ハウジング内室の孔径、ディップチューブの径を各々上記好適範囲内とすることにより、乾燥性皮膚疾患が好発する部位に一定時間により確実に一定量塗布することを可能とし、それによって他の外用剤と比較して塗布が容易（手を汚すことなく、しかも腰部など一人では塗布しにくい患部にも容易に塗布できる）となると共に、痒みに対してより確実な即効性鎮痒効果（エアゾール製剤の気化熱による冷却効果で痒みを瞬時に抑制する）が奏されるようになることである。そして、本実施形態のエアゾール製剤によれば、乾燥性皮膚疾患の痒みと乾燥感に対して効果がある薬剤を、最適な状態で噴霧できるようにする。

【0043】上記本発明のエアゾール製剤は、塗布時に痒みを瞬時的に抑制し、その後再発する持続的な痒みをも抑制し、かつ患部の乾燥感を改善し、さらに広範囲な好発部位に対しても簡便に塗布することが可能である。従って、本発明のエアゾール製剤は、老人性乾皮症などの乾燥性皮膚疾患はもとより、皮膚に広範囲な痒みまたは乾燥を伴う皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、乾せん、蕁麻疹、皮膚掻痒症、苔せん等に対しても有効である。

【0044】

【実施例】以下、本発明の好適な実施例及び比較例並びに試験例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に制限されるものではない。

【0045】実施例1～4及び比較例1～8

表1に示す組成を有する原液及び噴射剤を表1に示す比率で混合してエアゾール組成物を得、得られたエアゾール組成物を図1に示すエアゾール容器1に表1に示す容器内圧力となるように充填した。なお、エアゾール容器1のバルブ3の噴射孔32の直径は 0.5mm 、ステム34内の通路の直径は 0.4mm 、ディップチューブ38の内径は 3mm 、ハウジング37内の内室の孔径は 2mm とした。

【0046】各エアゾール製剤の噴射状態（噴射量、噴霧状態等）及びエアゾール組成物の安定性（室温で3ヶ月間保存後の有効成分残存率）についてそれぞれ以下のようにして評価し、得られた結果を表1に示す。

【0047】（エアゾール噴射状態）皮膚から噴射孔を約 10cm 離れた状態で約 100cm^2 の範囲の皮膚上に約2秒間エアゾール製剤を噴霧し、その噴霧箇所の状態を観察して以下の基準にしたがって評価した。

【0048】

×：噴霧された組成物に液だれや気泡が発生したり、あるいは相分離により製剤が調製できなかった場合。

○：相分離が発生せず、噴霧された組成物に液だれや気泡も発生しなかった場合。

【0049】（安定性）各エアゾール製剤の製造直後における各有効成分の含量と、各エアゾール製剤を40℃・

75% R. H. の条件下で3ヶ月間保存した後の各有効成分 *

* の含量とを液体クロマトグラフィによって測定し、得られた測定値から各有効成分の残存率を算出した。表1には、各エアゾール製剤中の有効成分の残存率の平均値を示す。

【0050】

【表1】

実施例・比較例	原液				エアゾール製剤			エアゾール噴射状態	安定性 (%)
	有効成分 (重量%)	保湿剤 (重量%)	低級アルコール (重量%)	精製水 (重量%)	粘度 (cSt)	原液 (重量比)	噴射剤 (重量比)		
実施例1	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.3 1 5	グリセリン 5	エタノール 50	38.7	20	ジメチルエーテル 80	○	99.5
実施例2	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	3 1 10	グリセリン 10	水性エタノール 47	38.7	1	ジメチルエーテル 99	○	98
実施例3	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	1 2 10	グリセリン 1	水性エタノール 50	36	40	ジメチルエーテル 60	○	100
実施例4	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.1 0.1 1	グリセリン 0.1	イソプロピルアルコール 80	30.5	30	ジメチルエーテル 70	○	99
比較例1	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.3 1 5	グリセリン 5	イソプロピルアルコール 50	38.7	20	ジメチルエーテル 80	○	68
比較例2	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.3 1 5	グリセリン 5	イソプロピルアルコール 50	38.7	20	ジメチルエーテル 80	○	50.5
比較例3	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.3 1 5	グリセリン 5	イソプロピルアルコール 50	38.7	20	ジメチルエーテル 80	○	65
比較例4	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.3 1 5	グリセリン 5	イソプロピルアルコール 50	38.7	20	ジメチルエーテル 80	○	73
比較例5	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.3 0.6 10	グリセリン 18	イソプロピルアルコール 47	28.9	30	ジメチルエーテル 70	×	—
比較例6	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.1 0.1 1	グリセリン 0.03	イソノール 50	48.75	20	ジメチルエーテル 80	×	—
比較例7	リカイン ジフェニドミン クロタミトン	0.3 1 5	尿素 10	イソノール 50	31	20	ジメチルエーテル 80	○	結晶析出
比較例8	リカイン ジフェニドミン	0.3 1	グリセリン 5	イソノール 50	43.7	20	ジメチルエーテル 80	○	82.5

【0051】表1に示した結果から明らかなように、本発明のエアゾール製剤（実施例1～4）はいずれも、相分離することなく、噴射状態も良好であり、長期間の安定性にも優れたものであった。それに対して、クロタミトン以外の鎮痒作用を有する有効成分を使用したエアゾール製剤（比較例1～4）は安定性が充分ではなく、ま

た、クロタミトン含有していないエアゾール製剤（比較例8）も有効成分の安定性が充分ではなかった。さらに、原液の粘度が本発明の範囲外であるエアゾール製剤（比較例5～6）は噴霧箇所における液だれや気泡の発生を伴い、また、保湿剤としてグリセリンの代わりに尿素を用いたエアゾール製剤（比較例7）は保存中に結晶

が析出してしまった。

【0052】試験例1：使用感及び薬効試験

実施例1で得られたエアゾール製剤、比較例1～4及び8で得られたエアゾール製剤、並びに市販の乾燥性皮膚疾患治療用の乳液剤（10%尿素配合、大塚製薬（株）製、商品名：ウレパールローション）を用いて以下の試験を行なった。なお、エアゾール容器1のバルブ3における噴射孔32の直径は0.7mm、ステム34内の通路の直径は0.3mm、ディップチューブ38の内径は3mm、ハウジング37内の内室の孔径は2mmとした。

【0053】乾燥性皮膚疾患のヒト（老人性乾皮症、冬季に掻痒を伴うヒトも含む。体の左右ほぼ対称に痒み及び皮膚の乾燥を伴っているヒト。）40人を被験者とし、上記の各製剤を患部の一方に、また、比較薬として上記の市販乳液剤を患部の他方にそれぞれ充分量を10日間塗布してもらい、使用感（塗布時の冷却感、塗布の簡便さ）及び薬効（痒みの抑制）について以下の基準にしたがって評価してもらった。得られた結果（各項目を*

* 選んだ人の割合）を表2に示す。

【0054】（塗布時の冷却感）

満足：塗布時に充分な冷却感が得られた。

やや満足：塗布時にある程度の冷却感が得られた。

不満：塗布時に全く冷却感が得られなかった。

【0055】（塗布の簡便さ）

満足：塗布が非常に容易であった。

やや満足：塗布がある程度容易であった。

不満：塗布が容易ではなかった。

10 【0056】（痒みの抑制）

満足：塗布時の痒みが瞬時に抑制され、その後の再発も抑制された。

やや満足：塗布時及びその後の痒みがある程度抑制された。

不満：痒みが抑制されなかった。

【0057】

【表2】

	使用感						薬効		
	塗布時の冷却感（%）			塗布の簡便さ（%）			痒みの抑制（%）		
	満足	やや満足	不満	満足	やや満足	不満	満足	やや満足	不満
実施例1	64.8	27.8	7.4	72.4	17.4	10.2	61.5	28.7	9.8
市販の乳液剤	10.2	32.0	57.8	28.8	30.4	41.0	3.4	32.7	63.9
比較例1	—	—	—	—	—	—	40.9	31.8	27.3
比較例2	—	—	—	—	—	—	42.1	27.1	30.8
比較例3	—	—	—	—	—	—	40.1	35.8	24.1
比較例4	—	—	—	—	—	—	30.5	20.1	49.4
比較例8	—	—	—	—	—	—	25.8	23.2	51.0

【0058】表2に示した結果から明らかなように、本発明のエアゾール製剤（実施例1）は、市販の乳液剤に比べて塗布時の冷却感、塗布の簡便さ及び痒みの抑制のいずれについても著しく優れているという結果が得られた。それに対して、クロタミトン以外の鎮痒作用を有する有効成分を使用したエアゾール製剤（比較例1～4）の痒みの抑制効果は、市販の乳液剤よりは優れていたものの本発明のエアゾール製剤のように高水準ではなく、また、クロタミトンを含有していないエアゾール製剤（比較例8）の痒みの抑制効果も同様であった。

【0059】試験例2：噴射孔径の検討試験

エアゾール容器1のバルブ3における噴射孔32の直径を表3に示すようにし、ステム34内の通路の直径を0.3mmとした以外は実施例1と同様にしてエアゾール製剤を作製した。そして、各エアゾール製剤を実施例1と同様にして噴霧し、その噴霧状態の適否を以下の基準にしたがって評価した。

【0060】

×：細かい霧状で塗布量が充分ではなかった場合か、ペースト状で薬剤の充分な拡散が得られなかった場合。

○：上記不都合が何ら発生しなかった場合。

【0061】

【表3】

噴射孔径	噴霧状態
0.3mm	×（細かい霧状）
0.5mm	○
0.7mm	○
1.0mm	○
1.5mm	×（ペースト状）

【0062】表3に示した結果から明らかなように、上記の諸条件下においては、噴射孔の直径が0.5mm～1mmの範囲内にある場合に最適な噴霧状態が得られた。

【0063】試験例3：ステム通路径の検討試験

エアゾール容器1のバルブ3におけるステム34内の通路の直径を表4に示すようにし、噴射孔32の直径を0.7mmとした以外は実施例1と同様にしてエアゾール製剤を作製した。そして、各エアゾール製剤を実施例1と同様にして噴霧し、その噴霧状態の適否を以下の基準にし

たがって評価した。

【0064】

×：噴霧量が過少で塗布量が充分ではなかった場合か、
噴霧量が過多で塗布した部分に液だれが生じた場合。

○：上記不都合が何ら発生しなかった場合。

【0065】

【表4】

ステム通路径	噴霧状態
0.1mm	× (噴霧量：過少)
0.2mm	○
0.3mm	○
0.5mm	○
0.7mm	× (噴霧量：過多)

【0066】表4に示した結果から明らかなように、上記の諸条件下においては、ステム内の通路の直径が0.2mm～0.5mmの範囲内にある場合に最適な噴霧状態が得られた。

【0067】試験例4：ハウジング孔径及びディップチューブ径の検討試験

(8)

特開平11-228398

14

*エアゾール容器1のバルブ3におけるディップチューブ38の内径及びハウジング37の内室の孔径をそれぞれ表5に示すようにし、噴射孔32の直径を0.7mmとし、ステム34内の通路の直径を0.3mmとした以外は実施例1と同様にしてエアゾール製剤を作製した。そして、各エアゾール製剤を健康人20人の腰部に充分量塗布し、液だれ、塗布時の使用感及び塗布時の冷却感等の総合的な判定を以下の基準にしたがって評価してもらった。

【0068】

10 良い：液だれもなく、使用感及び塗布時の冷却感が全て良好であった場合。

普通：液だれ、使用感及び塗布時の冷却感がある程度良好であった場合。

悪い：液だれ、使用感及び塗布時の冷却感のいずれかが不良であった場合。

【0069】さらに、上記各エアゾール製剤における噴射量も測定した。なお、噴霧前のエアゾール製剤の総重量と30秒間噴霧した後の総重量の差に基づいて噴射量を算出した。

【0070】

【表5】

ディップチューブ径	ハウジングの孔径	噴射量	塗布結果(人)		
			良い	普通	悪い
1mm	0.5mm	0.11g/秒	0	1	19
	1mm	0.18g/秒	3	9	8
	3mm	0.29g/秒	2	11	7
	5mm	0.35g/秒	11	6	3
2mm	0.5mm	0.25g/秒	7	12	1
	1mm	0.38g/秒	13	7	0
	3mm	0.52g/秒	16	4	0
	5mm	0.77g/秒	3	12	5
5mm	0.5mm	0.30g/秒	8	11	1
	1mm	0.58g/秒	15	5	0
	3mm	0.70g/秒	18	4	0
	5mm	0.81g/秒	4	10	6
7mm	0.5mm	0.34g/秒	10	8	2
	1mm	0.72g/秒	8	7	7
	3mm	0.82g/秒	5	6	9
	5mm	0.92g/秒	1	4	15

【0071】表5に示した結果から明らかなように、上記の諸条件下においては、ディップチューブの内径及びハウジングの内室の孔径がそれぞれ2mm～5mm及び1mm～3mmの範囲内にある場合に最も使用感及び冷却感が優れているという結果が得られた。

【0072】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、長期間にわたって安定でありかつ保湿効果と共に充分な即効性鎮痒効果を奏し、しかも簡便に広範囲な部位に塗布することが可能なエアゾール製剤を得ることが可能となる。従って、本発明のエアゾール製剤によれば、皮膚疾患、特に乾燥性皮膚疾患の激しい痒み及び皮膚の乾燥

が著しい症状を瞬時にかつ確実に改善することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に好適なエアゾール容器の一実施形態の断面模式図。

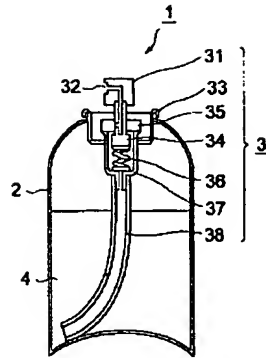
【符号の説明】

1…エアゾール容器、2…耐圧容器、3…バルブ、4…エアゾール組成物、31…ボタン、32…噴射孔、33…マウンティングカップ、34…ステム、35…ガasket、36…スプリング、37…ハウジング、38…ディップチューブ。

(9)

特開平11-228398

【図1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.